

Revue générale

Le fardeau du virus respiratoire syncytial dans le paysage des infections respiratoires et impact de la pandémie COVID-19

RÉSUMÉ : Le virus respiratoire syncytial (VRS) est une cause importante d'infections des voies respiratoires en pédiatrie. On estime que les deux tiers des nourrissons sont infectés par le VRS au cours de la première année de vie et c'est l'une des principales causes de bronchiolite du nourrisson dans les pays développés et cause de décès dans ce groupe d'âge dans le monde. Les protéines de surface G et F ont un rôle important dans la pathogénicité du virus. L'identification des anticorps neutralisants contre les protéines F et G et des anticorps inhibiteurs de fusion contre certaines formes de la protéine F ont permis des avancées considérables dans le domaine de la prévention et le traitement de cette infection avec la promesse de l'arrivée sur le marché de nouveaux anticorps monoclonaux, des vaccins et des antiviraux.

La surveillance de cette infection n'est pas systématique. Les données fournies par l'ECDC sont issues d'une surveillance hétérogène et discontinue, utilisant des outils non-standardisés et dans les conditions où le diagnostic virologique n'est pas recommandé. La mise à disposition d'un vaccin est l'une des priorités de l'OMS, ce qui justifie une surveillance plus renforcée.



J. DINA¹, J. BROUARD²

¹ Laboratoire de Virologie, CHU de CAEN
INSERM U1311, DYNAMICURE UNICAEN.

² Service de Pédiatrie, UNICAEN, INSERM U1311
DYNAMICURE, CHU de CAEN

Le VRS est l'une des grandes menaces pour la santé de l'enfant, associé à une morbidité aiguë et, à long terme, considérable [1]. Ce virus est le principal agent infectieux responsable de la bronchiolite du nourrisson. Isolé pour la première fois en 1956 chez le chimpanzé, il a été rapidement identifié comme étant un pathogène humain responsable d'infections respiratoires [2].

Caractéristiques du virus : diversité, évolution et transmission

Le VRS appartient à la famille des *pneumoviridae*, genre *orthopneumovirus*, de l'espèce des orthopneumovirus humains.

En taille, le VRS se situe entre les grands paramyxovirus et les plus petits virus de la grippe. Le génome de la souche A2 du VRS, parmi les premières identifiées, est composé de 15 222 nucléotides. Le VRS est un virus à ARN enveloppé, linéaire, simple brin, dont le génome à ARN est de polarité négative et code pour 11 protéines (**fig. 1**). Chaque ARN messager (ARNm) code pour une protéine majeure, à l'exception de l'ARNm M2 qui code pour deux protéines différentes, M2 et M1. Huit sont des protéines de structure (L, G, F, N, P, M, M2-1 et SH), deux sont non-structurels (NS1 et NS2) et M2-2 est une protéine régulatrice [3].

En microscopie électronique, les deux grandes glycoprotéines, F et G, se projetant à la surface du virus, donnent à l'en-

Revue générale

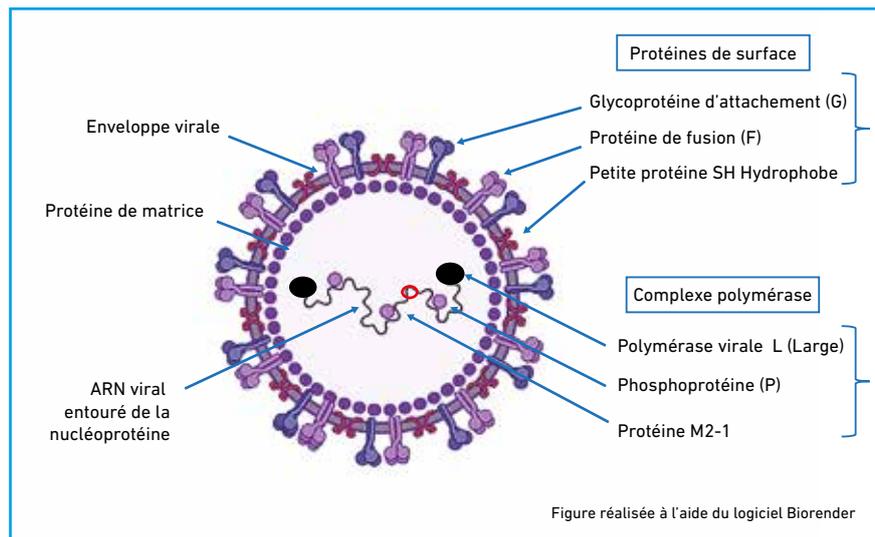


Fig. 1 : Schéma de la structure du virus respiratoire syncytial (VRS).

veloppe l'apparence d'un chardon. Ces protéines ont un rôle important dans la pathogénicité du virus. La protéine G est impliquée dans l'attachement du virus à la cellule hôte et la protéine F permet la fusion entre les membranes virales et cellulaires. Le système immunitaire va produire des anticorps neutralisants contre les protéines F et G et des anticorps inhibiteurs de fusion contre certaines formes de la protéine F. Les anticorps contre la protéine F vont fournir des hétérologues de l'immunité contre les deux groupes de souches, alors que les anticorps dirigés contre la protéine G offrent peu de protection contre des souches hétérologues. Les nourrissons sont capables de produire à la fois des anticorps anti-F et anti-G après l'infection initiale par le VRS, mais la réponse à la protéine G semble plus variable. Chez les jeunes nourrissons, les composés fortement glycosylés de la protéine G est un immunogène médiocre. La présence des éventuels anticorps maternels déclencherait plus facilement une réponse en anticorps chez le nourrisson en cas d'infection [4].

In vivo, le VRS infecte les cellules ciliées de l'épithélium respiratoire, mais *in vitro* son tropisme est très large ce qui facilite les études en culture. Le VRS est relativement moins cytopathique que les

autres virus respiratoires. La majorité des lésions causées aux voies respiratoires lors d'une infection par le VRS sont probablement médiées par la réponse immunitaire et non par la réplication virale elle-même. L'infection par le VRS des voies respiratoires basses est associée à des cellules cylindriques ciliées infectées qui se détachent et transportent les virus associés aux débris desquamés vers les bronches [5].

La variabilité au sein de l'espèce des virus respiratoires est importante, du fait du taux élevé de substitutions nucléotidiques lors de la transcription, caractéristique des virus à ARN. La variation antigénique entre différentes souches de VRS a été étudiée en utilisant des anticorps (Ac) monoclonaux dirigés contre différentes protéines du virus. Il n'existe qu'un sérotype de VRS avec deux sous-groupes antigéniques : les VRSA et les VRSB. Il est estimé que la divergence entre ces deux groupes a eu lieu il y a environ 350 ans. Les études moléculaires de la séquence de la glycoprotéine G ont confirmé cette hypothèse et ont permis l'identification de différents génotypes [6]. La variabilité au sein d'un sous-groupe est élevée car le taux de substitutions nucléotidiques dans le gène G du VRS est estimé à $1,83 \cdot 10^{-3}$ par site et par an.

Au total, le VRS présente une grande diversité génétique et une évolution "douce". Le remplacement progressif des génotypes circulants dominants se fait *via* la sélection de variants d'échappement immunitaire et/ou de variants ayant acquis une meilleure capacité répliquative.

La transmission virale se produit par l'inoculation directe de sécrétions contagieuses présentes sur les mains ou par les aérosols à grosses particules qui arrivent à atteindre les yeux et le nez, et moins souvent la bouche [7]. Les modes de propagation nosocomiale du VRS ont été étudiés en comparant les taux d'infection chez le personnel hospitalier qui avait pris dans les bras, lors des soins, les nourrissons infectés, ceux qui n'avaient touché que les jouets contaminés et par la suite avaient touché les yeux ou le nez, et ceux qui se trouvaient à proximité des nourrissons infectés. Ceux qui avaient pris dans les bras les nourrissons ou touché les jouets ont été infectés, mais ceux qui n'étaient assis qu'à côté des nourrissons ne l'ont pas été. Ce résultat suggère que la transmission nécessite un contact étroit ou direct avec de grosses gouttelettes ou des fomites. La survie prolongée du VRS sur la peau, les vêtements et d'autres objets souligne l'importance des fomites dans la propagation nosocomiale et du lavage des mains dans le contrôle de l'infection [7].

Épidémiologie du VRS

Il est accepté aujourd'hui que presque tout le monde a été infecté par le VRS à l'âge de 2 ans et que 2 % des personnes infectées dans ce groupe d'âge ont nécessité une hospitalisation. La plupart des infections surviennent lors d'épidémies saisonnières dans le monde, entre octobre et mai dans l'hémisphère Nord [8]. Cependant, les saisons du VRS ont tendance à suivre les saisons des pluies dans les hémisphères Nord et Sud, de sorte qu'une épidémie de VRS ne coïncide pas toujours avec les saisons grippales [9].

En 2015, l'impact estimé, au niveau mondial, des infections à VRS chez les enfants de moins de 5 ans était d'environ 33 millions d'épisodes d'infections respiratoires des voies aériennes basses, 3,2 millions d'hospitalisations et 120 000 décès.

Les enfants nés en bonne santé, à terme, et sans facteurs de risque connus, représentent jusqu'à 85 % des enfants hospitalisés à cause du VRS [10]. Les facteurs de risque aggravants sont la prématurité et la présence de comorbidités, comme les cardiopathies congénitales, les maladies respiratoires chroniques et l'immunosuppression. D'autres facteurs, comme le fait de vivre avec des frères et sœurs plus âgés, un faible poids à la naissance, l'exposition à la fumée de cigarette et l'absence d'allaitement, peuvent augmenter le risque d'infection par le VRS et les complications associées.

Le VRS est un virus saisonnier, caractérisé par une épidémiologie variable selon la zone géographique et le climat. Dans les régions tempérées de l'hémisphère Nord, y compris en France, la diffusion du virus se produit généralement dans la période allant d'octobre-novembre à mars-avril, avec un pic d'incidence en janvier-février, qui chevauche en partie la saison des virus grippaux [11]. En général, les admissions à l'hôpital pour le VRS culminent lorsque les températures annuelles sont basses et que les précipitations sont élevées, ce qui est probablement dû au surpeuplement intérieur qui entraîne des taux de transmission plus élevés dans les pays tempérés [9]. Les saisons cycliques du VRS semblent être distinctes dans les pays équatoriaux et tropicaux. Dans les pays équatoriaux d'Amérique du Sud, la température et l'humidité étaient indépendamment associées à la fréquence des infections par le VRS [11,12]. Au cours d'une année donnée, la période épidémique à VRS peut varier considérablement entre les sites tropicaux. Cela suggère que, même s'il y a des épidémies de VRS dans les régions tropicales, il est

difficile de prédire la saisonnalité du VRS dans ces zones.

La plupart du temps, l'épidémiologie du VRS ne différencie pas le VRS de type A du VRS de type B lors des rapports et des schémas de circulation. Il est difficile de savoir si les schémas de circulation entre les sous-types sont différents. Le VRS de type A (VRSA) et de type B (VRSB) sont les deux sous-types de VRS connus et typés sur la base de la réactivité antigénique aux anticorps monoclonaux. Dans certaines études, le VRSA est rapporté comme étant plus répandu que le VRSB, alors qu'une prévalence plus élevée du VRSB est rapportée périodiquement dans d'autres études. Les raisons des écarts de prévalence entre le VRSA et le VRSB ne sont pas claires, bien que des modèles périodiques d'épidémies alternées de type A et de type B aient été proposés. Le détournement immunologique par un type de VRS au cours d'une saison peut rendre la population plus sensible à l'autre type au cours des saisons suivantes [13]. Il a été évoqué qu'une des causes des épidémies alternantes de types VRS serait en lien avec les charges virales VRSA qui ont tendance à être plus élevées que les charges virales VRSB d'environ un logarithme. Les charges virales plus élevées de VRSA dans le nasopharynx peuvent permettre une transmission plus rapide entre les individus car plus de virus est excrété pour l'inoculation *via* les yeux et le nez [14].

Un intérêt particulier est suscité par la question de savoir qui peut être le réservoir de VRS hors saison lorsqu'il n'y a pas de cas clinique de VRS détecté. Peut-on imaginer qu'une répllication sous-jacente du VRS chez les hôtes pédiatriques ou adultes pendant l'été est possible ? Il n'y a pas d'étude d'échantillonnage prospectif chez les individus en bonne santé pour identifier un réservoir de VRS. Il est pour l'instant suggéré que la transmission accrue du VRS lorsque le temps devient froid et humide, favorise la stabilité et la transmission entre individus ou alors, à température basse, au

niveau de l'épithélium nasal, la réponse immunitaire innée est inefficace [5].

Des études ont montré que de faibles charges de VRS peuvent être détectées tout au long de l'année chez les adultes atteints de maladie pulmonaire obstructive chronique, à la fois pendant les exacerbations mais aussi dans les périodes stables. Le VRS a également été isolé toute l'année chez les enfants infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Ces réservoirs de VRS permettent une répllication continue, de faible niveau et asymptomatique du virus qui, lorsque les facteurs météorologiques sont favorables, entraîne des épidémies locales.

Pour la mise en place d'un programme de vaccination, tel que cela se dessine, la surveillance des réservoirs du VRS sera encore plus nécessaire. Il sera important d'identifier les virus réservoirs pour affiner de manière prospective le vaccin contre le VRS de la saison prochaine.

Il est intéressant de noter que le VRSA et le VRSB sont restés deux sous-types distincts malgré la capacité du VRS à muter. S'agit-il d'une tranche d'âge ou un groupe démographique particuliers dans lequel chacun de ces sous-types de virus ont évolué ? Des études sont nécessaires pour répondre à ces questions.

Il semble que de nouveaux variants viraux pourraient entraîner les épidémies annuelles de VRS, trouvant toujours des populations sensibles. L'isolement simultané de différentes souches de VRS dans des zones géographiques éloignées sont en faveur de l'hypothèse selon laquelle les épidémies sont provoquées par des variants localement évolués, et non par la diffusion d'une espèce entre des zones contiguës [15].

La surveillance des épidémies à VRS

Actuellement, au niveau mondial, la surveillance n'est pas systématique.

I Revues générales

POINTS FORTS

- Le VRS, virus identifié en 1956, mais encore beaucoup de données "virologiques" et "viro-immunologiques" manquantes.
- Virus à transmission respiratoire, très contagieux: les études sur la transmission et la dynamique épidémique doivent prendre en compte l'ensemble de la population susceptible (différentes tranches d'âge).
- Impact notable de la pandémie COVID-19, avec retentissement probable sur une ou plusieurs années.
- Diagnostic virologique nécessaire pour la gestion et la surveillance de l'utilisation d'antiviraux, d'anticorps monoclonaux et pour l'introduction de vaccins.
- Fardeau hospitalier et ambulatoire pédiatrique important, de mieux en mieux caractérisé.

Les données fournies par l'ECDC sont issues d'une surveillance hétérogène et discontinuée, utilisant des outils non standardisés et dans les conditions où le diagnostic virologique n'est pas recommandé et les différents tests disponibles ne sont pas remboursés. La mise à disposition d'un vaccin est une des priorités de l'OMS, ce qui justifie une surveillance plus renforcée.

En France, trois réseaux de surveillance rapportent ces infections : le réseau OSCOUR pour les urgences, SOS médecins pour la médecine ambulatoire et le réseau RENAL avec des données issues de la virologie hospitalière. Une étude réalisée entre 2012 et 2014, fournit des informations concernant la place du VRS dans les bronchiolites aiguës à l'hôpital. Des tests virologiques, PCR multiplex ciblant 18 virus respiratoires, ont été réalisés pour les 719 échantillons nasopharyngés prélevés chez les nourrissons de 6 semaines à 12 mois se présentant aux urgences avec une affection aiguë modérée à sévère de bronchiolite. Les résultats ont permis la mise en évidence, dans cette population de nourrissons, du VRS dans 88 % des échantillons [16].

Dans les pays à faible niveau de revenu, la morbidité et la mortalité sont très élevées, 99 % de la mortalité due au VRS surviennent dans ces pays [17]. Pour les pays à haut niveau de ressources, l'impact est économique, lié essentiellement aux frais hospitalisation. L'étude BROCHIOPIE-H, réalisée en France entre 2010 et 2018, est une étude descriptive à partir d'une analyse rétrospective des données des hospitalisations liées au VRS chez les enfants de moins de 5 ans. Sur cette période sont rapportées 407 825 hospitalisations liées au VRS [18]. En moyenne, 45 225 hospitalisations associées au VRS par saison ont été signalées en France, dont 69 % chez les enfants de moins d'1 an. Cela représente 28 % des hospitalisations toutes causes confondues chez ces enfants et moins de 10 % des hospitalisations toutes causes chez les enfants plus âgés. Les auteurs rapportent un nombre d'hospitalisations associées au VRS -similaire pour les nourrissons nés pendant (octobre-mars) ou en dehors (avril-septembre) de leur première saison de VRS. Le risque le plus élevé est signalé pour les nourrissons nés de septembre à novembre. Le coût d'hospitalisation associé à cette infection a augmenté entre

2010-2011 et 2017-2018, passant respectivement de 93,2 millions € à 124,1 millions €. Les nourrissons de moins d'1 an représentaient 80 % de la charge économique [18]. Le VRS est une cause importante d'hospitalisations des enfants en France. Le fardeau sur le système de soins de santé est principalement porté par les enfants de moins d'1 an. Les stratégies préventives mises en œuvre avant la première saison du VRS pourraient alléger ce fardeau.

Impact de la pandémie COVID-19 sur la circulation et le diagnostic de l'infection par le VRS et bilan 2021-2022

La maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) a été déclarée *pandémie* le 11 mars 2020 et des mesures restrictives ont été mises en place dans le monde entier, dans le but de réduire les contacts sociaux. Ces mesures ont eu un effet positif, non seulement sur la diffusion du SRAS-CoV-2, mais aussi sur la propagation des infections à transmission respiratoire causées par d'autres virus. L'impact le plus évident est la réduction significative des cas d'infection par le VRS à partir de mars 2020, tant dans l'hémisphère Sud que dans l'hémisphère Nord [19, 20].

Le début de la pandémie de SRAS-CoV-2 dans l'hémisphère Nord s'est superposé sur le pic épidémique de virus respiratoires comme la grippe et le VRS. Dès la mise en place de restrictions de circulation et mesures barrières, à partir de mars 2020, une réduction drastique des infections à VRS a été constatée. Des rapports d'Italie, de Finlande, de Belgique, du Royaume-Uni et des États-Unis ont montré une fin soudaine et plus précoce de la saison épidémique du VRS à partir de mars 2020, par rapport aux années précédentes, et presque aucun cas n'avait été détecté au cours des mois suivants.

Dans l'hémisphère Sud, des mesures barrières du SARS-CoV-2 ont été mises en

place juste avant l'hiver et ont été maintenues pendant différentes périodes selon la diffusion du SARS-CoV-2. Une absence totale de cas d'infections par le VRS pendant l'hiver 2020 (mai-août) a été aussi rapportée au Brésil. En Australie, les mesures barrières ont été levées en avril 2020 en raison du faible nombre de cas de SRAS-CoV-2 et seule la distanciation sociale et les mesures d'hygiène mises en place ont été maintenues. Même suite à l'assouplissement des mesures, aucun cas de VRS n'avait été détecté en Australie Occidentale jusqu'à fin août 2020. Les raisons de cette diminution sont partiellement expliquées par les mesures restrictives adoptées pour réduire la diffusion du SRAS-CoV-2. Le lavage des mains fragilise l'enveloppe virale, le port du masque facial réduit la transmission des gouttelettes et la distanciation sociale réduit le risque d'entrer en contact avec les personnes infectées. Un autre argument qui peut expliquer la réduction du nombre de cas de VRS est la compétition entre certains virus. Une interférence entre le virus de la grippe et

d'autres virus respiratoires a été décrite. Un processus similaire peut s'être produit entre le SRAS-CoV-2 et le VRS. Cette hypothèse est soutenue par le faible taux de coinfection entre le SRAS-CoV-2 et d'autres virus respiratoires.

Le bulletin hebdomadaire publié par Santé publique France pendant la période de bronchiolite se base sur les rapports de surveillance des réseaux OSCOUR et SOS médecins [21]. Le bulletin publié la semaine 15/2022 rapporte une épidémie de bronchiolite achevée dans toutes les régions de France métropolitaine depuis la semaine 6. Chez les enfants de moins de 2 ans il est constaté une stabilisation des indicateurs syndromiques relatifs à la bronchiolite et les indicateurs virologiques relatifs au VRS sont à des niveaux très bas. En semaine 15/2022, parmi les 48 prélèvements nasopharyngés réalisés en ville, aucun n'était positif pour le VRS et parmi les 4557 prélèvements nasopharyngés réalisés à l'hôpital, 18 (0,4 %) étaient positifs pour le VRS [24]. L'épidémie de VRS

2021-2022 a été précoce avec une ascension rapide du nombre de cas. Pendant la période de circulation du VRS en 2021-2022, deux pics épidémiques ont été observés, dont le lien avec une dette immunitaire a été évoqué sans preuve scientifique jusqu'à présent (fig. 2).

Le profil épidémique de circulation de VRS a été profondément modifié par l'émergence du SARS-CoV-2 et la mise en place des mesures sanitaires. Malgré l'explosion du nombre de cas de VRS lors de l'épidémie 2022-2023, le retour à une circulation pré-pandémique du VRS est attendu, mais les interactions entre le virus SARS-CoV-2 et les virus endémiques peuvent être plus complexes. Les relations immunologiques entre les virus, à la fois compétitives et coopératives, peuvent impacter la dynamique des futures infections [22].

BIBLIOGRAPHIE

1. BREESE HALL C, WEINBERG GA, IWANE MK *et al.* The Burden of Respiratory Syncytial Virus Infection in Young Children. *N Engl J Med*, 2009;360: 588-598.
2. MORRIS JA, BLOUNT RE, SAVAGE RE. Recovery of Cytopathogenic Agent from Chimpanzees with Coryza. *Exp Biol Med*, 1956;92:544-549.
3. MOUREZ T, BURREL S, BOUTOLLEAU D *et al.* Traité de Virologie Médicale - Société Française de Microbiologie, 2019.
4. CROWE JE, WILLIAMS JV. Immunology of viral respiratory tract infection in infancy viruses that cause respiratory disease. *Paediatr Respir Rev*, 2003;4:112-119.
5. FOXMAN EF, STORER JA, FITZGERALD ME *et al.* Temperature-dependent innate defense against the common cold virus limits viral replication at warm temperature in mouse airway cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015;112:827-832.
6. ANDERSON LJ, HIERHOLZER JC, TSOU C *et al.* Antigenic characterization of respiratory syncytial virus strains with monoclonal antibodies. *J Infect Dis*, 1985;151:626-633.
7. HALL CB. Respiratory Syncytial Virus and Parainfluenza Virus. *N Engl J Med*, 2001;344:1917-1928.

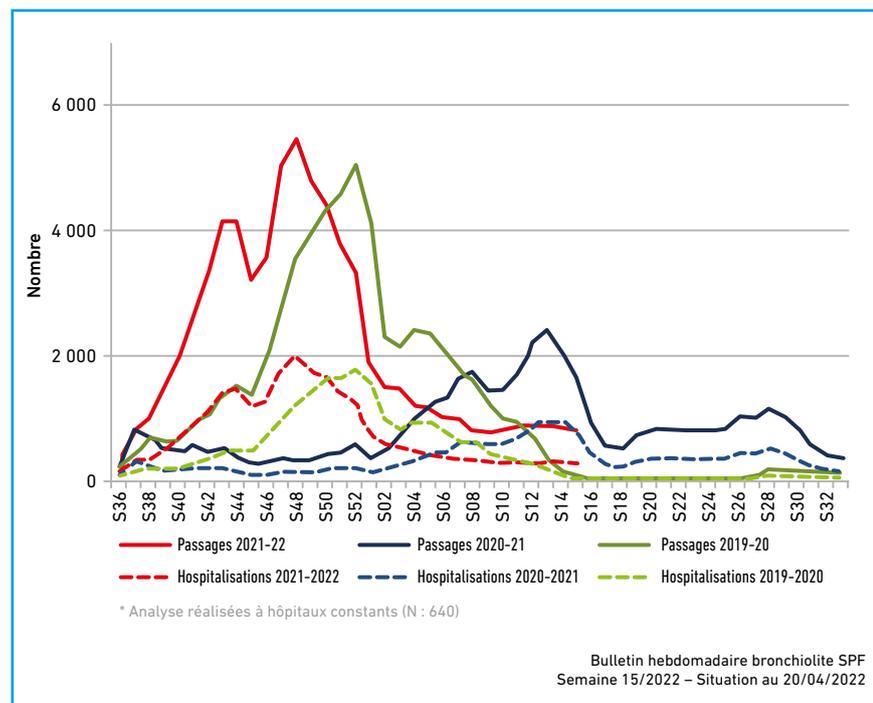


Fig. 2: Bulletin hebdomadaire bronchiolite Santé publique France basé sur les rapports de surveillance des réseaux OSCOUR et SOS médecins sur la période 2019 – 2022.

I Revues générales

8. YANG L, CHAN KH, SUEN LKP *et al.* Age-specific epidemic waves of influenza and respiratory syncytial virus in a subtropical city OPEN. *Nat Publ Gr*, 2015;5:10390.
9. PAYNTER S. Humidity and respiratory virus transmission in tropical and temperate settings. *Epidemiol Infect*, 2015;143:1110-1118.
10. MURRAY J, BOTTLE A, SHARLAND M *et al.* Risk Factors for Hospital Admission with RSV Bronchiolitis in England: A Population-Based Birth Cohort Study. *PLoS One*, 2014;9:89186.
11. JANET S, BROAD J, SNAPE MD. Respiratory syncytial virus seasonality and its implications on prevention strategies. *Hum Vaccines Immunother*, 2018;14:234-244.
12. RODRIGUEZ-MARTINEZ CE, SOSSA-BRICEÑO MP, ACUÑA-CORDERO AR. Relationship between meteorological conditions and respiratory syncytial virus in a tropical country. *Epidemiol Infect*, 2015;143:2679:2686.
13. WHITE LJ, CANE PA, NOKES DJ *et al.* The transmission dynamics of groups A and B human respiratory syncytial virus (hRSV) in England & Wales and Finland: seasonality and cross-protection. *Epidemiol Infect*, 2005;133:279-289.
14. HALL CB, DOUGLAS RG, SCHNABEL KC *et al.* Infectivity of Respiratory Syncytial Virus by Various Routes of Inoculation. *Infect Immun*, 1981.
15. WEBER A, WEBER M, MILLIGAN P. Modeling epidemics caused by respiratory syncytial virus (RSV), *Math Biosci*, 2001;172:95-113.
16. PETAT H, GAJDOS V, ANGOULVANT F *et al.* High frequency of viral co-detections in acute bronchiolitis. *Viruses*, 2021;13:1-6.
17. SHI T, MCALLISTER DA, O'BRIEN KL *et al.* Articles Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet*, 2017;390:946-958.
18. DEMONT C, PETRICA N, BARDOULAT I *et al.* Economic and disease burden of RSV-associated hospitalizations in young children in France, from 2010 through 2018. *BMC Infect Dis*, 2021;21:730.
19. CURATOLA A, LAZZARESCHI I, BERSANI G *et al.* Impact of COVID-19 outbreak in acute bronchiolitis : Lesson from a tertiary Italian Emergency Department. *Pediatr Pulmonol*, 2021;56:2484-2488.
20. VAN BRUSSELEN D, DE TROEYER K, TER HAAR E *et al.* Bronchiolitis in COVID-19 times: a nearly absent disease? *Eur J Pediatr*, 2021;180:1969-1973.
21. Bulletin hebdomadaire Santé Publique France_Bronchiolite, S15/2022.
22. BAKER RE, PARK SW, YANG W *et al.* The impact of COVID-19 nonpharmaceutical interventions on the future dynamics of endemic infections. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020;117:30547-30553.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.