

## Revue générale

# L'infection au VRS, plus qu'une bronchiolite

**RÉSUMÉ :** Outre ses conséquences à court terme, cette revue s'intéresse aux éventuelles conséquences à moyen et long-terme d'une infection à VRS du jeune enfant. L'association avec un asthme du nourrisson ou un asthme de l'enfant a été démontrée par plusieurs études, avec une augmentation du risque en cas d'épisode initial sévère ayant nécessité une hospitalisation. Cependant, l'intérêt des prophylaxies anti-VRS actuellement disponibles sur les conséquences à long terme du VRS reste controversé. D'autres conséquences à long terme, plus rares mais parfois sévères, de l'infection à VRS, sont discutées ici, telles que l'altération de la fonction respiratoire ou le développement d'une atteinte bronchique chronique comme la bronchiolite oblitérante post-infectieuse.



**N. NATHAN, J. TAYTARD**

Service de Pneumologie pédiatrique,  
Centre de référence des maladies respiratoires  
rares, Hôpital Armand Trousseau, Sorbonne  
Université, PARIS.

L'infection à VRS est une problématique de santé publique en France et dans le monde. De façon assez homogène selon les pays, il a été montré que quasiment tous les nourrissons auront rencontré le VRS avant l'âge de 2 ans et environ la moitié l'auront rencontré 2 fois [1]. Chez le nourrisson, l'infection à VRS est le plus souvent symptomatique (85 % des cas) et est bien connue pour être associée à des bronchiolites aiguës, dont la gravité est variable. Il est en effet rapporté qu'une infection respiratoire basse survient dans environ 40 % des cas d'infection à VRS chez le nourrisson [2]. La tendance s'inverse avec l'âge et, chez l'adulte, jusqu'à 75 % des cas restent asymptomatiques. Cela peut être expliqué chez les plus jeunes enfants par une charge virale plus élevée, entraînant des symptômes plus longs et davantage de détresses respiratoires, avec un total d'environ 5 % d'hospitalisations dont 1 % de recours à la ventilation mécanique [2].

Outre sa gravité immédiate dans les premiers mois de vie, l'infection à VRS est moins connue pour ses effets respiratoires à moyen et long terme, moins fréquents, mais qu'il est important de

ne pas méconnaître. Dans une revue récente où 74 études sur les effets à distance du VRS étaient recensés, il a été en effet montré qu'un antécédent d'infection respiratoire basse à VRS était un facteur de risque significatif de morbidité respiratoire à moyen ou long terme pour l'asthme du nourrisson ; l'asthme de l'enfant, de l'adolescent et de l'adulte ; l'altération de la qualité de vie et, de façon générale, était responsable d'une augmentation du recours aux soins [3].

### VRS et asthme : speed dating ou relation durable ? [4]

Les liens entre bronchiolite et asthme du nourrisson sont très étroits. Par définition, on parle d'asthme du nourrisson à partir du 3<sup>e</sup> épisode de bronchiolite, voire même du 2<sup>e</sup> épisode en cas d'antécédent familial d'atopie. La bronchiolite à VRS n'échappe pas à cette règle et semble même particulièrement propice au risque de développer un asthme du nourrisson et, à plus long terme, un asthme de l'enfant. Cela a été illustré il y a plus de 20 ans par la très large étude de STEIN *et al.* qui, chez 888 enfants suivis de façon prospective depuis la nais-

## I Revues générales

sance, retrouvait un *odd ratio* (OR) du risque d'asthme à 6 ans de 4,3 chez les enfants infectés par le VRS avant l'âge de 3 ans ( $n = 207$ ; 43,9 % des enfants) par rapport à ceux qui n'avaient pas été infectés [5].

En revanche, dans cette étude, pour les 49 enfants suivis jusqu'à l'âge de 13 ans, cet OR était revenu à 1. Plus récemment, l'étude américaine de BACHARIER *et al.* retrouvait chez 206 enfants ayant présenté une bronchiolite à VRS avant l'âge de 1 an, plus de 40 % d'asthme du nourrisson à 3 ans, mais aussi la persistance de 48 % d'asthme à 6 ans [6]. Depuis, ces résultats, reliant infection respiratoire basse à VRS et asthme du nourrisson et de l'enfant, ont été confirmés par plusieurs autres études [4].

La sévérité de l'épisode initial d'infection à VRS – le plus souvent évaluée dans la littérature par le fait d'être hospitalisé – semble influencer sur ce risque d'asthme ultérieur. En effet, une étude écossaise de 2020, reprenant de façon systématique les codages de 740 418 enfants sur une médiane de 10,6 ans, retrouvait chez les 2,6 % d'enfants hospitalisés pour infection à VRS avant l'âge de 2 ans, un risque relatif d'hospitalisation pour crise d'asthme de 3,3 (3,1-3,5;  $p < 0,0001$ ) [7]. Cette association restait vraie pour les enfants suivis jusqu'à 18 ans, avec un risque relatif de 3,3 (2,0-5,4;  $p < 0,0001$ ). Cette tendance était confirmée dans une étude anglaise qui retrouvait un risque relatif d'hospitalisation pour asthme avant 8 ans de 2,4 (2,2-2,8) en cas d'antécédent d'hospitalisation pour bronchiolite survenue avant l'âge de 1 an, et de 3,1 (2,4-3,9) si cette bronchiolite était due au VRS [8].

Il semble donc que l'infection à VRS chez le nourrisson soit un facteur de risque d'asthme du nourrisson puis d'asthme de l'enfant, mais aussi qu'un épisode initial sévère, ayant nécessité une hospitalisation, aggrave ce risque, possiblement jusqu'à l'âge adulte. Dans ces études, la question des antécédents

familiaux d'asthme et de l'atopie sont bien sûr à prendre en compte. Si l'étude *princeps* de STEIN *et al.* ne retrouvait aucune influence de l'atopie sur les résultats rapportés [5], au contraire, dans une étude plus récente mais sur un faible échantillon de 140 patients, les antécédents familiaux d'asthme augmentaient significativement le risque d'asthme à 7,5 ans chez les enfants ayant présenté une bronchiolite à VRS [9]. Cette question semble donc encore matière à débat.

Bien que plusieurs études soient donc en faveur d'un surrisque d'asthme chez les patients infectés par le VRS, l'effet protecteur d'une prophylaxie anti-VRS sur ce risque d'asthme semble moins robuste [10,11]. Il se pose alors la question de savoir si l'asthme survient chez des enfants prédisposés (auquel cas on ne devrait pas observer d'effet des traitements prophylactiques du VRS), ou si le VRS est un facteur de risque d'asthme par lui-même (auquel cas on devrait observer un effet protecteur des traitements prophylactiques du VRS). Pour répondre à cette question, une réunion de l'Organisation mondiale de la santé tenue en 2019 a statué que :

- l'association *causale* entre les infections respiratoires basses à VRS et l'asthme n'est pas établie;
- l'effet des Ac anti-VRS (et des futurs vaccins) sur l'asthme n'est pas attesté;
- les infections aiguës sévères à VRS sont un problème de santé publique et doivent rester l'enjeu principal des études sur les recommandations des Ac et vaccins anti-VRS (et non pas la morbidité à moyen ou long terme du VRS) [12].

### ■ VRS et fonction respiratoire

Une revue systématique s'est intéressée à la fonction respiratoire d'enfants ayant été infectés par le VRS avant l'âge de 3 ans. Après analyse de 31 études, il ressortait une tendance à l'altération de la fonction respiratoire chez ces enfants [13]. Néanmoins, les auteurs reconnaissaient que l'hétérogénéité des

populations étudiées et des modes de mesure de la fonction respiratoire incitait à considérer les résultats avec prudence et qu'il ressortait surtout de toutes les études que la majorité des enfants gardait une fonction respiratoire normale.

Ces résultats, non univoques, sont aussi rapportés dans une étude de cohorte américaine prospective conduite chez 106 enfants ayant présenté une bronchiolite à VRS sévère avant l'âge de 1 an et ayant réalisé des spirométries entre 5 et 16 ans. Les auteurs retrouvaient des résultats peu tranchés et contradictoires selon les tranches d'âges sur les mesures de VEMS, CV et VEMS/CV [14]. À l'âge adulte, ce lien est encore plus difficile à mettre en évidence.

Néanmoins, des auteurs américains se sont intéressés aux facteurs influençant la fonction respiratoire à l'âge adulte [15]. Ils ont pu mettre en évidence, chez 1 246 individus ayant réalisé au moins deux spirométries entre 11 et 32 ans, que parmi d'autres facteurs de risque de la petite enfance étudiés (tabagisme parental, collectivité précoce, tabagisme actif pour les plus grands), le seul qui était associé à un déclin de la fonction respiratoire dans la 4<sup>e</sup> décennie de vie était l'infection respiratoire basse à VRS avant l'âge de 3 ans.

### ■ VRS et bronchopathies

Très peu d'études se sont intéressées à l'association entre VRS et bronchopneumopathie chronique ou dilatation des bronches (DDB) à long terme. C'est néanmoins le cas de quelques études portant sur les bronchiolites oblitérantes post-infectieuses (BOPI). Celles-ci sont principalement dues à l'adénovirus (> 75 %), le VRS arrivant loin derrière. Ce dernier est néanmoins incriminé dans plusieurs études et son association aux BOPI, bien que rare, semble donc possible [16, 17]. Il est vrai que, devant la mise en évidence de DDB dans l'enfance ou l'adolescence, l'enquête étiologique peine à retrouver

un lien avec un épisode viral ancien et que si tel est le cas, le virus en cause était rarement documenté.

Dans cette étude originale menée en Alaska, 95 nourrissons, ayant présenté une bronchiolite à VRS et 113 contrôles, ont été suivis prospectivement et explorés entre 5 et 8 ans [18]. De façon très étonnante, 10 (11 %) des patients *versus* 10 (9 %) des témoins présentaient des DDB à un âge moyen de 3,3 ans (1,2-6,1). Ces chiffres particulièrement élevés ne sont néanmoins pas expliqués, ni confirmés par d'autres études.

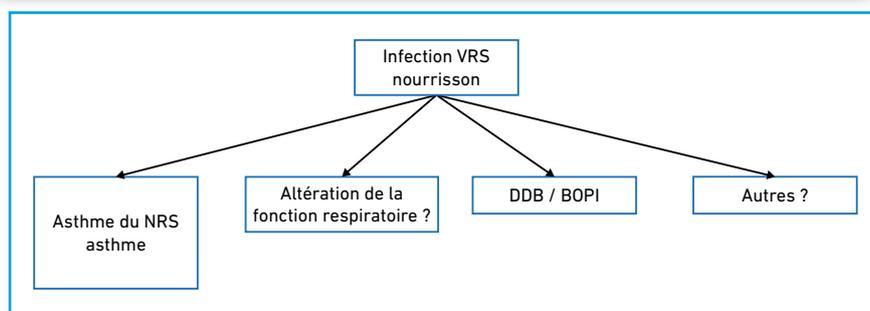
### VRS et autres maladies respiratoires rares

Très à la marge, on peut se demander si le VRS peut être responsable d'autres pathologies respiratoires encore plus rares. Il est par exemple décrit que certaines pneumopathies interstitielles sont déclenchées ou révélées lors d'un épisode infectieux viral. Des auteurs se sont ainsi intéressés aux similitudes physiopathologiques entre l'infection à VRS et l'hyperplasie des cellules neuroendocrines du nourrisson (NEHI), l'une des pneumopathies interstitielles les plus fréquentes du nourrisson, mais dont la cause n'est pas identifiée à ce jour. Le VRS induit une bronchoconstriction par l'intermédiaire de la sécrétion de substance P par l'épithélium bronchique infecté. Les voies cholinergiques sont alors activées mais également les fibres e-NANC (excitatrices) aboutissant à une vasoconstriction.

Dans la NEHI, le facteur déclenchant n'est pas connu, mais on constate une accumulation de cellules neuroendocrines dans l'épithélium des voies aériennes distales, sécrétant de la bombésine (ou *gastrin releasing peptide*, GRP). Cette hypersécrétion aboutit elle aussi à une activation des fibres e-NANC et à une vasoconstriction. Bien que le lien entre les deux ne soit pas établi, cette similitude physiopathologique pourrait

POINTS FORTS

- Les conséquences à long terme du VRS sont encore mal connues.
- Le lien entre VRS et asthme du nourrisson semble établi, néanmoins, la persistance de ce lien avec le temps reste à démontrer.
- La prophylaxie anti-VRS n'a pas prouvé son efficacité sur les conséquences à long terme de l'infection à VRS et ses indications doivent rester limitées à la prévention des conséquences aiguës de cette infection.
- Le lien entre VRS et maladies bronchiques sévères, telles que la bronchiolite oblitérante post-infectieuse, ne doit pas être méconnu.



**Fig. 1 :** Effets à long terme du VRS. Les potentiels effets à long terme du VRS sont représentés ici. La taille des carrés représente l'importance du lien établi entre le VRS et la pathologie. DDB : dilatations des bronches ; BOPI : bronchiolite oblitérante post-infectieuse.

laisser entrevoir un continuum d'effets pathogènes entre le VRS et la NEHI *via* le système NANC.

### Conclusion

L'infection à VRS est quasi ubiquitaire chez le nourrisson et le plus souvent symptomatique à cet âge, contrairement à l'âge adulte. Ses conséquences à moyen et long terme semblent dépendre de la gravité de l'épisode initial et dépassent le cadre de l'asthme du nourrisson ou de l'enfant. Ainsi, des associations avec des pathologies respiratoires plus rares mais aussi potentiellement plus sévères ne sont pas à méconnaître telles que les BOPI (**fig. 1**).

La prévention primaire est un moyen efficace de lutte contre le VRS, et même

si le rôle de la prophylaxie anti-VRS n'est pour le moment pas attesté sur les conséquences à long terme du VRS, les nouveaux vaccins anti-VRS permettront sans doute d'élargir les études et de répondre de façon plus objective à cette question.

### BIBLIOGRAPHIE

1. PAYNTER S, YAKOB L, SIMÕES EAF *et al.* Using mathematical transmission modelling to investigate drivers of respiratory syncytial virus seasonality in children in the Philippines. *PLoS One*, 2014;9:e90094.
2. MUNYWOKI PK, KOECH DC, AGOTI CN *et al.* Frequent Asymptomatic Respiratory Syncytial Virus Infections During an Epidemic in a Rural Kenyan Household Cohort. *J Infect Dis*, 2015; 212:1711-1718.

## I Revues générales

3. FAUROUX B, SIMÕES EAF, CHECCHIA PA *et al.* The Burden and Long-term Respiratory Morbidity Associated with Respiratory Syncytial Virus Infection in Early Childhood. *Infect Dis Ther*, 2017;6:173-197.
4. PIEDIMONTE G. Respiratory syncytial virus and asthma: speed-dating or long-term relationship? *Curr Opin Pediatr*, 2013;25:344-349.
5. STEIN RT, SHERRILL D, MORGAN WJ *et al.* Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet*, 1999;354:541-545.
6. BACHARIER LB, COHEN R, SCHWEIGER T *et al.* Determinants of asthma after severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2012;130:91-100.e3.
7. COUTTS J, FULLARTON J, MORRIS C *et al.* Association between respiratory syncytial virus hospitalization in infancy and childhood asthma. *Pediatr Pulmonol*, 2020;55:1104-1110.
8. MARLOW R, FINN A, HENDERSON J. Assessing the association between bronchiolitis in infancy and recurrent wheeze: a whole English birth cohort case-control study. *Thorax*, 2019;74:503-505.
9. SIGURS N, BJARNASON R, SIGURBERGSSON F *et al.* Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000;161:1501-1507.
10. SCHELTEMA NM, NIBBELKE EE, POW J *et al.* Respiratory syncytial virus prevention and asthma in healthy preterm infants : a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*, 2018;6:257-264.
11. MORENO-GALDO A, PEREZ-YARZA EG, RAMILO O *et al.* Recurrent wheezing during the first 3 years of life in a birth cohort of moderate-to-late preterm infants. *Pediatr Allergy Immunol*, 2020;31:124-132.
12. DRISCOLL AJ, ARSHAD SH, BONT L *et al.* Does respiratory syncytial virus lower respiratory illness in early life cause recurrent wheeze of early childhood and asthma ? Critical review of the evidence and guidance for future studies from a World Health Organization-sponsored meeting. *Vaccine*, 2020;38:2435-2448.
13. VERWEY C, NUNES MC, DANGOR Z *et al.* Pulmonary function sequelae after respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection in children: A systematic review. *Pediatr Pulmonol*, 2020;55:1567-1583.
14. KITCHAROENSAKKUL M, BACHARIER LB, SCHWEIGER TL *et al.* Lung function trajectories and bronchial hyperresponsiveness during childhood following severe RSV bronchiolitis in infancy. *Pediatr Allergy Immunol*, 2021;32:457-464.
15. BERRY CE, BILLHEIMER D, JENKINS IC *et al.* A Distinct Low Lung Function Trajectory from Childhood to the Fourth Decade of Life. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016;194:607-612.
16. CASTRO-RODRIGUEZ JA, GIUBERGIA V, FISCHER GB *et al.* Postinfectious bronchiolitis obliterans in children: the South American contribution. *Acta Paediatr*, 2014;103:913-921.
17. LI YN, LIU L, QIAO HM *et al.* Post-infectious bronchiolitis obliterans in children: a review of 42 cases. *BMC Pediatr*, 2014;14:238.
18. REDDING G, SINGLETON R, LEWIS T *et al.* Early radiographic and clinical features associated with bronchiectasis in children. *Pediatr Pulmonol*, 2004;37:297-304.

---

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